Aus dem Tropenmedizinischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H.-J. Knüttgen

Möglichkeiten der Massenprophylaxe zur Bekämpfung der Lepra

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annegreth Brandes
aus Werther/Westf.

1971

Aus dem Tropenmedizinischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H.-J. Knüttgen

Möglichkeiten der Massenprophylaxe zur Bekämpfung der Lepra

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annegreth Brandes
aus Werther/Westf.

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.J. Knüttgen

Berichterstatter: Professor Dr. H.J. Knüttgen

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Einleitung 1

Geschichtliche Hinweise 2

B. Grundlagen der Lepraprophylaxe 4

1. Diagnose der Lepra in der Bevölkerung 4
2. Vorkommen der Lepra 5
3. Übertragung der Lepra 6
4. Unterbrechung der Übertragung 7
5. Lepra - Tuberkulose 8
6. Bedeutung des Lepromintestes 9

C. Modelle 11

1. Bekämpfung durch Therapie 11
2. Chemoprophylaxe 14
   a) Angola 15
   b) Korea 15
      Yonsei-Universität; Seoul
   c) Indien 16
      Bobbili/Andhra Pradesh;
      Saidapet/Madras; Chingleput/Madras
3. BCG-Impfung 21
   a) Brasilien 21
   b) Venezuela 22
   c) Argentinien 23
   d) Nigeria 24
   e) Martinique 25
   f) Neu-Guinea 26
   g) Uganda 28
   h) Burma 30

Seite

D. Besprechung der bisher vorliegenden Beobachtungen 32

Zusammenfassung 37

Literaturverzeichnis 38

A. EINLEITUNG

Prophylaxe heißt Vorbeugung, Verhütung von Krankheiten. Sie ist bei den Infektionskrankheiten möglich durch Sanierung der hygienischen Verhältnisse, Medikamente und Impfungen. Der erste Punkt bietet für alle übertragbaren Krankheiten ähnliche Probleme. Spezifische Maßnahmen sind Therapie, Chemoprophylaxe und Vakzination.

Obwohl die Lepra wohl zu den ältesten Krankheiten gehört, ist ihre Bekämpfung bis heute vor größte Schwierigkeiten gestellt. Bis vor kurzer Zeit besaß man keine wirksame Therapie. Da man das M. leprae nicht kultivieren und erst seit sehr kurzer Zeit in begrenztem Umfang züchten kann, ist es bisher unmöglich, einen spezifisch gegen Lepra gerichteten Impfstoff zu entwickeln. Hinweise auf einen möglichen Schutz gegenüber der Lepra durch eine vorangegangene Infektion mit dem M. tuberculosis und recht befriedigende Ergebnisse in der Therapie seit Einführung der Sulfone führten aber in den letzten Jahren dazu, prophylaktische Maßnahmen in kontrollierten Studien zu untersuchen.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, einen kritischen Überblick über den derzeitigen Stand der Lepraprophylaxe, besonders im Hinblick auf die Wirksamkeit von DDS (Dapsone) und der BCG-Impfung zu geben. Daneben sollen andere Möglichkeiten der Bekämpfung erörtert werden. Vor Besprechung einzelner Projekte soll kurz auf wenige geschichtliche Daten und einige allgemeine Gesichtspunkte der Epidemiologie, der Genetik, das Verhältnis von Lepra und Tuberkulose und den Wert des Lepromintestes eingegangen werden.

GESCHICHTLICHE HINWEISE

Die Lepra gehört zu den ältesten Krankheiten. Beschreibungen ihrer Symptome liegen bereits aus vorchristlicher Zeit vor (21, 40).

CHINA

Klingmüller verweist 1930 auf das älteste chinesische Buch der Heilkunde, das nach Dohi gegen Ende der Choudynastie (1130-250 v. Chr.) entstanden sein soll. Es enthält eine Schilderung der typischen Leprasymptome. Dohi vertritt die Meinung, daß die Lepra in China aber schon mindestens 2 000 Jahre bekannt ist. Cochrane zitiert 1964 zwei chinesische Quellen aus dem 6. - 7. und dem 2. vorchristlichen Jahrhundert. Daraus schließt er, daß Lepra seit mindestens 600 Jahren v. Chr. diagnostiziert wurde. Aus der vorhandenen Literatur läßt sich allerdings nicht zweifelsfrei belegen, daß sie bereits länger bekannt war.

INDIEN

Indien gehört sicher mit zu den ältesten Lepraherden. Die Krankheit wird schon in den Veden, also etwa 1 400 v. Chr. als "kushtha" erwähnt. Lowe, Rogers und Muir sind aber nicht sicher, daß es sich dabei wirklich um Lepra gehandelt hat. Nach Dharmendra findet sich im Sushruta Samhita (600 v. Chr.) eine recht gute Beschreibung der Leprasymptomatik. Die Krankheit wird hier "Vat Rakta", "Vat Shonita" und "Kushta" genannt. Dies ist vielleicht ein Hinweis darauf, daß der ältere Text sich tatsächlich auf Lepra bezieht.

ÄGYPTEN

Als Ursprungsland der Lepra wird oft Ägypten angenommen. Als Quelle wird der Ebers Papyrus (1300-1000 v. Chr.) herangezogen. Die Erkrankung, deren Name mit "Lepra" übersetzt wurde, wird aber nur genannt und nicht ausführlich beschrieben.

Auch die biblischen Texte geben entgegen der vielfach vertretenen Meinung keinen eindeutigen Hinweis auf das Vorkommen von Lepra. "Saraath" muß als Sammelbezeichnung für eine Reihe abschreckender Hautkrankheiten angesehen werden.

Weitere Quellen aus dieser Zeit liegen nicht vor. Es darf wahrscheinlich angenommen werden, daß es damals noch keine Lepra in Ägypten gab (40).

EUROPA

Hippokrates (460-377 v. Chr.) scheint die Lepra nicht bekannt gewesen zu sein. Klingmüller hält es für möglich, daß Aristoteles (384-322) sie als "Satyriasis" kannte. Eindeutige Beschreibungen liegen aber sowohl nach Klingmüller wie nach Cochrane (21, 40) erst aus dem 3. nachchristlichen Jahrhundert von Zeitgenossen Galens vor. Gegen Ende des 2. Jahrhunderts scheint die Krankheit im Römischen Reich allgemein bekannt gewesen zu sein.

Im 6. und 7. Jahrhundert besaß die Lepra eine starke Verbreitung in Europa. 643 wurde vom Langobardenkönig ein Gesetz erlassen, wonach Lepröse verbannt und bürgerlich für tot erklärt wurden. Ihren Höhepunkt erreichte die Lepra um das Jahr 1000. Vom 14. Jahrhundert an ist dann ein Rückgang zu beobachten, der bis ins 18. Jahrhundert anhielt. Dann tauchten plötzlich neue Herde in Norwegen, Frankreich, Ostpreußen, der Schweiz und in Südeuropa auf. Von dort erfolgte aber keine allgemeine Ausbreitung der Lepra, sondern es ist ein deutlicher Rückgang der Erkrankungsfälle festzustellen. 1855 gab es z.B. in Norwegen 3000 Fälle, 1950 nur noch 11.

AMERIKA

Nach Amerika wurde die Lepra wahrscheinlich durch die Soldaten der Spanier und später durch den Sklavenhandel eingeschleppt. In den USA bestehen Herde in den Südstaaten. Eine allgemeine Ausbreitung ist nicht zu beobachten. Ein sehr großes Problem stellt die Lepra dagegen in Südamerika dar wegen der hohen Durchseuchung der Bevölkerung.

B. GRUNDLAGEN DER LEPRAPROPHYLAXE

1. DIAGNOSE DER LEPRA IN DER BEVÖLKERUNG

In Endemiegebieten wird die Diagnose "Lepra" oft zunächst vom Patienten selbst, seiner engeren Umgebung oder dem Dorfältesten gestellt. Die Bevölkerung ist dort vertraut mit den charakteristischen Symptomen Depigmentierung, Verdickung der Nervenstämme, Hyp- und Anästhesie, Infiltrationen, bes. des Gesichtes und der Ohrläppchen, Ausfall der lateralen Augenbrauen, Vox rauca und Mutilationen. Ein Teil der Patienten läßt sich dann in Leprosarien und Polikliniken behandeln.

Nicht immer aber führt die Diagnose den Patienten einer Therapie zu. Oft genug ist auch heute noch Ausstoßung aus der dörflichen Gemeinschaft die Folge. Deshalb versuchen viele Patienten, ihre Krankheit so lange wie möglich zu verbergen. Auf die Dauer sind Mutilationen unvermeidbar; die Patienten entwickeln das vollausgeprägte und abschreckende Bild der Lepra. Spätestens zu diesem Zeitpunkt erwartet viele dann doch die Ausstoßung, die sie um jeden Preis verhindern wollten. Bis dahin haben sie andere infiziert, auf die ein entsprechendes Schicksal wartet.

Um diesen circulus vitiosus zu durchbrechen, genügt es nicht, in den Hospitälern auf die Patienten zu warten. Untersuchungen in den Dörfern durch z. B. para-medical workers führen weiter. Dadurch können auch Früh- und Verdachtsfälle einer klinischen Untersuchung und rechtzeitigen Therapie zugeführt werden.

Um darüber hinaus Vorstellungen über das Ausmaß der Leprahäufigkeit in einem bestimmten Gebiet zu gewinnen und Bekämpfungsmaßnahmen einzuleiten, werden systematische Massenuntersuchungen durchgeführt.

2. VORKOMMEN DER LEPRA

Die Häufigkeit des Leprabefalls zeigt große Unterschiede von Land zu Land, innerhalb eines Landes, sogar innerhalb eines Landesteiles. Heute findet sich die Lepra überwiegend in tropischen und subtropischen Gegenden, während die gemäßigten Zonen weitgehend frei von Lepra sind. In Mitteleuropa sind nur wenige Fälle bekannt (4), in Japan findet sich eine Befallsrate von 0,15/1000 (27), in Indonesien 0,71-5,35/1000 (6), in Kenya 10,2/1000 (38), in Nigeria 20/1000 (51) und in einigen Teilen von Burma 80/1000 (6).

Die großen Unterschiede innerhalb eines Landes werden deutlich an den Zahlen aus z.B. Nigeria und Indien: während in Nigeria 1952 im Landesdurchschnitt 20/1000 Personen an Lepra erkrankt waren, fanden sich in Nordnigeria 68,4/1000 Erkrankte (51). Die entsprechenden Zahlen für Indien sind 1/1000 für das gesamte Land und 30/1000 für das Gebiet um Vellore (32).

In dieser Gegend beobachtete Cochrane 1947, daß in einem Dorf 4-5% der Bevölkerung erkrankt waren, während in einem Dorf, das nur 20 yards entfernt lag, sich nicht ein Patient fand (21).

Nicht nur die Leprahäufigkeit, sondern auch die einzelnen Krankheitstypen zeigen von Land zu Land erhebliche Unterschiede. In Zentralafrika findet sich überwiegend tuberkuloide Lepra, in Burma dagegen sind viele Patienten an der lepromatösen Form erkrankt.

Die Unterschiede in der Häufigkeit und in der Typenverteilung der Lepra sind sicher nur zu einem ganz geringen Teil durch die verschiedenen Untersucher zu erklären. Eine echte Deutung dieser Beobachtungen ist heute nicht möglich. Die genannten Zahlen machen deutlich, daß die Lepra in den einzelnen Ländern sehr verschiedene Probleme aufwirft. Während eine Befallsrate von unter 0,2/1000 als niedriges Vorkommen angesehen werden kann, liegt bei Zahlen über 1/1000 eine hohe Endemie vor. "Die gesamte Bevölkerung muß" in diesen Fällen "als in Kontakt oder als der Lepra exponiert angesehen werden." (54)

3. ÜBERTRAGUNG DER LEPRA

Für die Übertragung einer Infektionskrankheit und ihre Bekämpfung sind die drei Glieder der Infektionskette von Bedeutung: Infektionsquelle, Infektionsmodus und empfänglicher Wirt.

IM

IQ----------EW

Als Infektionsquelle für die Lepra müssen alle "offenen", d.h. bakteriologisch positiven Fälle angesehen werden. Das Hauptgewicht fällt dabei natürlich auf Patienten mit lepromatöser Lepra. Sie streuen durch ihre oft vorhandenen Ulcera und vermutlich durch das Nasensekret. Stillende Mütter können darüberhinaus die Infektion mit der Milch weitergeben. Ob es auf diesem Wege zu einer klinisch manifesten Erkrankung kommen kann, ist noch ungeklärt. Denn die durchschnittliche Inkubationszeit der Lepra beträgt 2-5 Jahre, die Veröffentlichungen von Pedley über den Nachweis von M. leprae in der Muttermilch stammen aber erst aus dem Jahre 1967 (47). Zum anderen betrachten die meisten Leprologen Haut und Nerven als einzige Eintrittspforte des Erregers. Untersuchungen über eine Infektion über den Verdauungstrakt liegen nicht vor.

Außer den lepromatösen Patienten sind auch ein nicht geringer Prozentsatz der borderline-Patienten und zeitweise ein Teil der Patienten mit tuberkuloider Lepra bakteriologisch positiv. Ihre Bedeutung für die Übertragung der Lepra sollte nicht unterschätzt werden, wie die Epidemie von Nauru (9) sowie die Länder zeigen, in denen der weit überwiegende Anteil der Patienten an der tuberkuloiden Form erkrankt ist (11, 12).

Der Erreger der Lepra wird - soweit bekannt - direkt von Mensch zu Mensch übertragen. Bis vor kurzer Zeit wurde als Voraussetzung für das Manifestwerden der Krankheit ein enger und langdauernder Kontakt mit einem Patienten angesehen. Diese Forderung wird heute mehr und mehr in Frage gestellt (12).

Auf Grund der Beobachtung, daß ein erheblicher Teil der Kontaktpersonen durchaus nicht klinisch erkrankt, wies Keil 1939 auf eine mögliche erbliche Komponente hin (39). Diese These wird unterstützt durch Beobachtungen in Uganda (12). Wegen der relativen Isolierung der Einzelfamilie ist Gelegenheit zu einem häufigen Kontakt nur dann gegeben, wenn bereits jemand in der Familie an Lepra erkrankt ist. Auffälligerweise soll es schon nach recht kurzer und flüchtiger Ansteckungsmöglichkeit vermehrt zum Ausbruch der Krankheit in Familien mit Leprapatienten in der Verwandtschaft kommen. Entsprechendes berichtet Sharma aus Indien (56).

Entscheidend dafür, ob jemand an Lepra erkrankt, scheint also nicht nur die Dauer des Kontaktes zu sein, sondern ebenfalls seine genetische Disposition.

Der Ausbruch der Krankheit soll begünstigt werden durch einen niedrigen Lebensstandard, also unzureichende hygienische und Wohnverhältnisse, Mangelernährung und ein feucht-warmes Klima. Trotz vieler Versuche, Ernährung und Klima als wirksame Faktoren anzuschuldigen, ließen sich bis heute keine stichhaltigen Beweise dafür finden. Es scheint vielmehr so, daß es sich dabei jeweils um Zufallsbeobachtungen handelte. Unzureichende hygienische Verhältnisse müssen dagegen wie bei jeder Infektionskrankheit die Verbreitung des Erregers fördern.

Bestand zunächst die Meinung, daß jede Kontaktperson in gleicher Weise gefährdet sei, so vertraten in den 40er und 50er Jahren mehrere Autoren die Ansicht, daß vor allem Kinder infiziert würden (21). Dagegen sprechen die Beobachtungen von Wade und Ledowsky auf Nauru, Brown in Uganda (12, 21) und Varma und Prasad in Indien (59). Bei ausreichender Exposition erkranken Kinder nicht häufiger als Erwachsene. Eine Ausnahme machen Kinder lepröser Eltern. Sie sind in doppelter Hinsicht gefährdet, einmal durch den langen und engen Kontakt, außerdem durch ihre genetische Disposition.

4. UNTERBRECHUNG DER ÜBERTRAGUNG

Um die Lepra wirksam zu bekämpfen, muß wenigstens ein Glied der Infektionskette ausgeschaltet werden.

Beseitigung der Infektionsquelle würde strenge Isolierung der Patienten bedeuten. In manchen Gegenden heißt das auch heute noch völlige Ausstoßung aus der Gemeinschaft. Daß diese extreme Maßnahme auf erheblichen Widerstand stößt und auf die Dauer natürlich nur negative Ergebnisse zeigen kann liegt auf der Hand. Eine humanere und für hochinfektiöse Patienten sicher notwendige Forderung wäre - wie für alle Patienten mit ansteckenden Krankheiten - die zeitweilige Isolierung, bis der Patient keine Gefahr mehr für seine Umwelt darstellt. Der Kontakt mit einem bakteriologisch negativen Patienten führt nicht mehr zur Ansteckung.

Eine zweite Möglichkeit der Bekämpfung liegt in der Sanierung der hygienischen Verhältnisse und der Schaffung von genügend Wohnraum, um den Kontakt

mit den Patienten auf ein Minimum zu begrenzen. Diese Fragen hängen eng mit der Infrastruktur eines Landes zusammen. Um überhaupt Verständnis für hygienische Probleme zu wecken, werden Lehrer im weitesten Sinne gebraucht, die für ihre Aufgabe selbst erst ausgebildet werden müssen. Der Bau von Wasserreservoiren und -leitungen, sanitären Einrichtungen sowie ausreichendem Wohnraum erfordert geschulte Kräfte und finanzielle Mittel. Die Voraussetzung für Bauvorhaben jeglicher Art sind aber Straßen, um das benötigte Material herbeischaffen. Und auch hierfür fehlt es oft wieder an Arbeitskräften und finanziellen Mitteln. Ein armer Staat hat nicht die Möglichkeit, Schulen und Ausbildungsstätten zu schaffen. Es wird also sehr schwer sein, diesen circulus vitiosus wirksam zu durchbrechen. Mit der Bekämpfung der Lepra kann nicht darauf gewartet werden, da sie ja selbst die vorhandenen Probleme vergrößert.

Die humanste, im wenigsten aufwendige und den größten Erfolg versprechende Methode zur Bekämpfung einer Infektionskrankheit liegt in der Chemoprophylaxe bzw. der Vakzination, d.h. der Ausschaltung des empfänglichen Wirtes. Für viele Krankheiten wurden wirksame Verfahren zur Immunisierung oder wenigstens eine Suppressionstherapie gefunden. Die Lepra bietet in dieser Hinsicht aber noch viele Probleme, obwohl ihr Erreger schon lange bekannt ist. Seit einigen Jahren werden Untersuchungen durchgeführt, die den Wert der Prophylaxe mit DDS und BCG klären sollen. Über diese Projekte wird später berichtet.

5. LEPRA-TUBERKULOSE

Einen Zusammenhang zwischen Lepra und Tuberkulose meinten besonders Chaussinand, Fernandes und Souza Campos postulieren zu können (19, 84, 85).

Chaussinand stützte sich dabei auf Gemeinsamkeiten der Erreger, der Histopathologie und des klinischen Verlaufes. Im Vordergrund seiner Überlegungen stand aber die Tatsache, daß in Gebieten, in denen Lepra endemisch ist, wenig Tuberkulose gefunden wird, daß auf der anderen Seite dort, wo eine hohe Durchseuchung der Bevölkerung mit Tuberkulose vorliegt, die Erkrankungshäufigkeit an Lepra bedeutend niedriger ist. Mit zunehmender Verstädterung ist ein Anwachsen der Tuberkulose zu beobachten und gleichzeitig ein Rückgang der Lepra. Er bezeichnet die Lepra geradezu als "Landkrankheit" und die Tuberkulose als "Stadtkrankheit". Zur Unterstützung seiner These weist er auf die hohe

Lepramorbidität im Mittelalter in Europa hin, die laufend zurückging, besonders nach der raschen Ausbreitung der Tuberkulose (19).

Wegen der größeren Pathogenität des M. tuberculosis, der kürzeren Inkubationszeit und des oft sehr schnellen Verlaufes der Krankheit in der vortuberkulostatischen Ära hatten aber sicher viele Patienten einfach nicht mehr die Möglichkeit, eine klinisch in Erscheinung tretende Lepra zu entwickeln. In diesen Fällen kann nicht eine durch das M. tuberculosis eingetretene Immunisierung angenommen werden. Sie ist möglich bei den Patienten, bei denen die Tuberkulose einen längeren Verlauf nahm. Vielleicht ist der Rückgang der Lepra aber auch auf andere unbekannte Faktoren zurückzuführen, und es bestand eine dadurch verminderte Ansteckungsmöglichkeit. Diese Frage ist heute nur sehr schwierig zu beurteilen und muß vorerst unbeantwortet bleiben.

Viele Leprologen sind der Ansicht, daß eine vorangegangene Infektion mit dem M. tuberculosis eine gewisse Immunität gegenüber dem M. leprae hervorrufe. Sie stützen sich dabei auf Paralleluntersuchungen mit dem Lepromin- und Tuberkulintest sowie den Übergang einer negativen in eine positive Mitsudareaktion nach BCG-Impfungen - oral oder intracutan (34, 36, 48-50, 58).

Andere konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen und äußern sich zurückhaltend im Hinblick auf die seit 1939 immer wieder vorgeschlagene BCG-Prophylaxe (2, 20, 25, 26).

Auf Grund seiner Untersuchungen in Rio de Janeiro lehnt Alonso sogar jeden Zusammenhang der beiden Krankheiten ab (1).

6. BEDEUTUNG DES LEPROMINTESTES

Im Jahre 1919 berichtete Mitsuda über eine Lokalreaktion, die er nach der intracutanen Injektion einer Suspension aus lepromatösem Gewebe (Lepromin) bei Patienten mit tuberkuloider Lepra erhielt (21). Ihr Maximum erreichte sie etwa in der 3. Woche. Mitsuda selbst schien der später nach ihm benannten Reaktion aber keine allzu große Bedeutung beizumessen. Von ihm liegen auch keine weiteren Veröffentlichungen hierzu vor. Zu weltweiter Anwendung gelangte diese Methode erst, nachdem ein Schüler Mitsudas, Hayashi, ein paar Jahre später nochmals auf den praktischen Wert dieser Untersuchung hinwies.

Allgemeine Anwendung findet der Lepromintest zur Typendifferenzierung der Lepra und damit zur Beurteilung der Prognose. Die negative Reaktion bei Patienten mit lepromatöser Lepra wird gedeutet als Unfähigkeit des Organismus, auf das Eindringen des M. leprae mit ausreichenden Abwehrmaßnahmen zu antworten (21, 41).

Im Jahre 1940 berichtete Fernandez, daß die Lepromininjektion bei fast allen Patienten mit positiver Mitsudareaktion bereits am 2.-3. Tag eine Frühreaktion hervorrufe, die aber nicht bei lepromatöser Lepra auszulösen sei. Das Erscheinungsbild gleiche weitgehend dem der Tuberkulinreaktion. Dies unterstrich, daß es sich bei der Antwort auf die Lepromininjektion um eine allergische Reaktion handele (35).

Bei Gesunden zeigte sich, daß auch sie in charakteristischer Weise auf Lepromin reagieren können. Aber ebenfalls in dieser Gruppe war ein bestimmter Prozentsatz von negativen Reaktionen (21). Das bedeutet, daß der Lepromintest nicht zur Diagnose herangezogen werden kann. Da aber unter den Patienten nur die, die an der gutartigeren Form der Lepra erkrankt sind, eine positive Reaktion zeigen, dürfen die positiven Ergebnisse bei Gesunden wohl als Ausdruck einer besseren Abwehrlage interpretiert werden. Der Lepromintest wird daher nicht nur zur Typendifferenzierung der Lepra bei Patienten angewendet, sondern ebenfalls als Methode der Massenuntersuchung, um gefährdete Kontaktpersonen ausfindig zu machen und sie möglichst vor der Ansteckung zu schützen.

Die hier gegebene Interpretation des Lepromintestes und der sich daraus ergebenden Konsequenzen wird nicht von allen Leprologen anerkannt. Die meisten Autoren sind der Ansicht, daß die Leprominreaktion Ausdruck der bestehenden Immunitätslage sei, die den Erkrankungstyp bestimme. Im Gegensatz dazu vertritt Cochrane die Meinung, daß der Lepratyp erst eine bestimmte allergische Antwort hervorrufe (20).

C. MODELLE DER LEPRABEKÄMPFUNG

1. BEKÄMPFUNG DURCH THERAPIE

Erst Anfang der 40er Jahre wurde eine wirksame Therapie der Lepra gefunden. Dapsone (DDS), ein Sulfon, war das erste Präparat. Es bewirkte eine radikale Änderung in der Einstellung gegenüber der Lepra. Die Arbeit an den Patienten mußte sich nicht mehr auf die rein pflegerische Seite beschränken. Denn die neue Therapie führte zu einer echten Rückbildung der Symptome. Die erforderliche Dosis des DDS war ziemlich niedrig. Die dabei auftretenden Nebenwirkungen wurden im Vergleich zum therapeutischen Gewinn als durchaus zumutbar angesehen. Da "Dapsone" außerdem verhältnismäßig billig ist, konnte daran gedacht werden, einen möglichst großen Teil der Patienten zu behandeln und durch die Therapie gleichzeitig Prophylaxe zu betreiben.

Vor der Einführung des DDS in die Therapie bestanden in vielen Ländern Gesetze, die die Ausstoßung bzw. die Zwangsisolierung von Leprapatienten forderten (6). Dies führte selbstverständlich dazu, daß die Patienten ihre Krankheit so lange wie irgend möglich zu verbergen suchten. In dieser Zeit bildeten jene mit bakterienhaltigen Läsionen eine beträchtliche Ansteckungsquelle für ihre Umgebung. Letzten Endes wurde durch Zwangsmaßnahmen jeglicher Art nur die Weiterverbreitung der Infektion gefördert.

Selbst wenn ein völliger Perfektionismus in der Isolierung nicht am Widerstand der Patienten gescheitert wäre, hätte sie doch auf die Dauer keine greifbaren Ergebnisse bringen können. Personalmangel und die erforderlichen hohen finanziellen Mittel hätten sehr schnell zur Aufgabe der Leprosarien führen müssen.

Erst eine wirksame Therapie machte es möglich, von dem Prinzip der obligaten Isolierung abzugehen und nach neuen Möglichkeiten zu suchen.

Vorbildliche Pionierarbeit wurde in Nigeria auf die Initiative von Davey geleistet (23). Ausgangspunkt der Arbeit war das "Provincial Leprosy Settlement" in Uzuakoli. Es wurde 1932 als Leprakolonie gegründet. Heute wird von hier aus die gesamte Lepraarbeit in der Owerri-Provinz organisiert. Das "Provincial Leprosy Settlement" ist

Hospital
Leprosarium für dauernd pflegebedürftige Patienten
Labor und Forschungszentrum sowie
Ausbildungsort für in der Lepraarbeit tätige Ärzte, Schwestern und
für leprosy inspectors.

Von einem Krankenhaus aus können nur die Patienten betreut werden, die nicht allzu weit entfernt wohnen. Und selbst von jenen können nur die behandelt werden, die in der Lage sind, ins Krankenhaus zu kommen. Deshalb wurden in bestimmten Entfernungen von Uzuakoli sog. "clinics" eingerichtet, die der ambulanten Behandlung der Patienten dienen sollten. Die "clinics" bestanden aus drei Hütten, einer für die Behandlung, eine diente als Verbandsraum, und die dritte war Wartezimmer. Die Patienten wurden in monatlichen Abständen dort untersucht und behandelt, im Anfang noch mit Chaulmoograöl, später dann mit DDS. Die Patienten, die eine stationäre Behandlung benötigen, werden nach Uzuakoli gebracht. Für jeweils drei "clinics" ist ein "leprosy inspector" verantwortlich. Zu seinen Aufgaben gehört außerdem allgemeine Gesundheitserziehung.

Entscheidend für die Arbeit und den Erfolg der "clinics" ist, daß sie auf Gelände errichtet wurden, das den Häuptlingen und der gesunden Bevölkerung gehörte und von ihnen freiwillig zur Verfügung gestellt wurde. Sie hatten es als ihre Aufgabe erkannt, die Arbeit an den Leprapatienten zu unterstützen. Die Patienten wurden nicht mehr diskriminiert. Durch den Abbau der Vorurteile brauchten sie ihre Krankheit nicht mehr zu verstecken und konnten sich behandeln lassen. Dadurch, daß die gesunde Bevölkerung zur Mitarbeit gewonnen wurde, konnte die Arbeit der "clinics" erfolgreich sein und mußte schon bald erheblich ausgedehnt werden. Ein immer größeres Gebiet konnte so nach und nach mit "clinics" versorgt werden.

So wertvoll die "clinics" für den einzelnen Patienten auch sind, können sie doch nur sehr langsam die Lepramorbidität verringern. Denn der Kontakt zur gesunden Bevölkerung wird ja belassen. Wie bei allen Infektionskrankheiten, die direkt von Mensch zu Mensch übertragen werden und nicht durch z.B. Insekten wie die Malaria oder Schlafkrankheit, ist eine Isolierung der Patienten zu einer wirksamen Bekämpfung nicht völlig zu entbehren. Da heute eine wirksame Chemotherapie zur Verfügung steht, ist aber nur eine vorübergehende Isolierung erforderlich.

Nach der Errichtung der "clinics" wurden die Häuptlinge erneut gebeten, Gelände zur Verfügung zu stellen für Patienten, die isoliert werden mußten. Voraussetzung

war, daß ausreichend Trinkwasser vorhanden war und die Entfernung zum Dorf 3 Meilen nicht überstieg, damit die Patienten ihr eigenes Land noch gut zur Bebauung erreichen konnten. Wenn keine "clinic" in der Nähe war, wurde eine dort gebaut. Die Häuptlinge gaben das Baumaterial, das dort üblicherweise verwendet wurde, und die gesunde Bevölkerung baute die Häuser mit zeitweiliger Untersützung durch die Patienten. Welch eine positive Wirkung von dieser Form der freiwilligen Isolierung ausging, ist daran ersichtlich, daß in einigen Gegenden bald alle infektiösen Patienten dazu bereit waren.

Anfang der 40er Jahre war die Arbeit mit "clinics" und Modelldörfern begonnen worden. Die Leprabefallsrate lag damals in der Owerri-Provinz bei 121/1000. Bis Ende 1943 stieg sie noch auf 170/1000, fiel dann aber bis 1955 stetig auf 17/1000. Die Bevölkerungsfluktuation und die Verbesserung der hygienischen Verhältnisse bieten sicher keine ausreichende Erklärung für die Verringerung der Befallsrate.

Die entscheidenden Faktoren sind nach Davey die Bekämpfungsmaßnahmen, und zwar die Therapie mit DDS, die bald das anfangs noch verwendete Chaulmoograöl ersetzt hatte (24). Da viele Patienten durch DDS bakteriologisch negativ wurden und damit keine Infektionsgefahr mehr für ihre Umgebung bedeuteten, war die Therapie gleichzeitig als Prophylaxe wirksam.

Andere Möglichkeiten der Leprabekämpfung bildeten die "mobile units". Ein bestimmtes Team, zu dem ein Arzt, Schwester, leprosy inspector, Physiotherapeut, Laborantin und Schreibkraft gehören können, fährt regelmäßig zu den Patienten bekannten Plätzen innerhalb oder außerhalb der Dörfer, um sie ambulant zu behandeln. Die "mobile units" arbeiten also im wesentlichen wie die "clinics", erfassen durch ihre Beweglichkeit aber einen noch größeren Patientenkreis. Falls eine ausreichende und regelmäßige Therapie durchgeführt werden kann, tragen sie deutlich zur Verringerung der Neuerkrankungen bei, wie das Beispiel einiger nordafrikanischer Staaten zeigt (41).

In kleinerem Umfang wurden in verschiedenen Ländern je nach den vorhandenen Gegebenheiten eigene Lösungen gesucht. In Südindien trat Cochrane für eine Isolierung während der Nacht ein (21, 33).

In Thailand wurden Lepradörfer gebaut, in denen die Patienten ein weitgehend normales Leben führen können und einen neuen Beruf erlernen. Der entscheidende Unterschied zu Nigeria besteht darin, daß sie aus ihren Dörfern in eine fremde, oft ziemlich weit entfernte Umgebung verpflanzt werden und auch ihren alten Beruf nicht mehr ausüben können (18, 33).

In Ceylon und Indonesien werden neue und oft geforderte Wege beschritten. Lepröse werden in allgemeinen Polikliniken und Krankenhäusern behandelt. Das erspart sehr viel Personal und unterstreicht, daß Lepra keine Krankheit ist, der eine Sonderstellung eingeräumt werden muß. Voraussetzung gerade für diese Arbeit ist eine ausreichende Gesundheitserziehung (7, 8).

Vorbedingung für eine wirksame Bekämpfung ist bei allen genannten Maßnahmen eine möglichst genaue Erfassung aller Patienten. Ferner gehören dazu in bestimmten Zeitabständen wiederholte Untersuchungen aller Kontaktpersonen, um Neuerkrankte so früh wie möglich einer Behandlung zuführen zu können (27).

2. CHEMOPROPHYLAXE

Der Fortschritt, den das DDS für die Therapie der Lepra brachte, kann nicht genügend betont werden. Es war die erste Substanz, die eine echte Heilung dieser Krankheit möglich machte. Welche ungeheure Bedeutung das sowohl in medizinischer wie in psychologischer Hinsicht hatte, ist für einen Gesunden wohl nur schwer im ganzen Ausmaß zu begreifen. Da bakteriologisch positive Patienten durch die Behandlung negativ werden, wirkt sich die Therapie gleichzeitig günstig auf die Umgebung der Patienten aus. Die Infektionsquelle wird beseitigt, und damit besteht für die Kontaktpersonen keine Ansteckungsgefahr mehr. Es wird also Prophylaxe betrieben, indem das erste Glied der Infektionskette ausgeschaltet wird.

Ein weiterer Angriffspunkt der Pharmaka kann am anderen Ende, nämlich im Schutz der Empfänglichen liegen. Durch die Verabreichung von Medikamenten an klinisch Gesunde könnte das Manifestwerden der Erkrankung im Sinne der Suppressionstherapie verhindert werden. Auf diese Weise ist eine echte Massenbekämpfung einer Infektionskrankheit durchführbar. Für die Lepra erhebt sich nun die Frage, ist eine Chemoprophylaxe mit DDS möglich? Untersuchungen hierzu liegen bisher aus Angola, Korea und Indien vor. Die Autoren betonen ausdrücklich, daß ihre Ergebnisse nur vorläufigen Chrarakter haben, da der Beobachtungszeitraum noch sehr klein ist im Verhältnis zur Inkubationszeit der Lepra.

a) Angola

1965 veröffentlichte Brechet die ersten Ergebnisse eines Projektes in Angola (10). Von 1960 an erhielten in vier Leprosarien Kinder lepröser Eltern prophylaktisch DDS. Bis Juni 1964 betrug die Dosis 2 x 50 mg pro Woche. Dann ging Brechet zu folgender Dosierung über: für Kinder bis zu 3 Jahren 50 mg pro Woche, für die übrigen (bis zu 15 Jahren) 100 mg pro Woche. Von den insgesamt 703 Kindern nahmen 615 ihre Tabletten regelmäßig, 88 unregelmäßig. Außerdem war noch eine nicht genannte Zahl Erwachsener an dem Versuch beteiligt. Sie erhielten 200 mg pro Woche. Auffallend ist in allen Fällen die hohe prophylaktische Dosis. Heute liegt selbst die therapeutische Dosis niedriger.

Bis Ende November 1964, also in einem Zeitraum von 4 Jahren, trat bei keiner Versuchsperson eine manifeste Lepra in Erscheinung. Die Nebenwirkungen des DDS sollen sehr gering gewesen sein. Da die Kinder in den Familien belassen wurden, waren die Eltern zu einer guten Mitarbeit bereit.

In Angola gab es keine Kontrollgruppe. Brechet begründet dies mit technischen und psychologischen Schwierigkeiten. Er vergleicht das berichtete Ergebnis mit den Jahren 1947-1964. In jener Zeit wurden 360 Kinder wegen Lepra behandelt. Bei 49,2% von ihnen waren die Eltern an Lepra erkrankt. Aus diesen Beobachtungen folgerte Brechet, daß die Prophylaxe mit DDS eine wirksame und empfehlenswerte Methode sei.

b) Korea

Etwa zur gleichen Zeit bzw. etwas früher begannen in Südkorea Untersuchungen, um die Wirksamkeit der Chemoprophylaxe zu prüfen (31).

α) Das Projekt, das unter der Leitung von Joon Lew von der Yonsei-Universität stand, umfaßte 1 760 Kinder lepröser Eltern, die in verschiedenen Leprosarien lebten. 325 Kinder erhielten zwischen 50 und 300 mg DDS pro Woche. Die Kontrollgruppe bestand aus 535 Kindern. Die Ergebnisse beziehen sich auf eine 2-7jährige Beobachtungsperiode. In dieser Zeit traten in der Prophylaxegruppe 2 (0,6%) Neuerkrankungen auf, in der Vergleichsgruppe dagegen 31 (7,1%).

Prophylaxegruppe	Neuerkrankungen
325	2 (0,6%)
Kontrollgruppe	
535	31 (7,1%)

Auch in diesem Projekt liegt die prophylaktische Dosis wieder über der heute üblichen therapeutischen Dosis.

β) Die zweite Versuchsreihe leitete Young Soo Kim aus Seoul. Die Prophylaxe- sowie die Kontrollgruppe wurden von Kontaktpersonen bakteriologisch positiver Leprapatienten gebildet, die mit ihnen im gleichen Haushalt lebten. 778 Personen erhielten DDS. Die Kontrollgruppe soll etwa gleich groß und mit der ersten vergleichbar gewesen sein. In einem Zeitraum von 3 - 10 Jahren erkrankte nur ein Patient (0,13%) in der Prophylaxegruppe, aber 13 (1,7%) in der Vergleichsgruppe.

Prophylaxegruppe	Neuerkrankungen
778	1 (0,13%)
Kontrollgruppe	
ca. 778	13 (1,7%)

Angaben über die genaue Zusammensetzung der Gruppen, ob Kinder oder Erwachsene, liegen nicht vor. Auch die verabreichte DDS-Dosis ist nicht bekannt.

c) Indien

Aus Indien liegen Veröffentlichungen von 3 Studien vor.

α) Wardekar berichtete 1967 von einem großangelegten Projekt, das 1962 in Bobbili/Andhra Pradesh begann (60). Es wurde finanziell im wesentlichen vom Indian Council of Medical Research (ICMR) getragen.

Die Untersuchungen umfaßten alle gesunden Personen bis zum Alter von 25 Jahren in 54 Dörfern. Versuchs- und Kontrollgruppe bestanden aus jeweils 27 Dörfern mit je 11 - 12 000 Einwohnern im genannten Alter. Die DDS-Dosis wird nicht genannt. Die Kontrollgruppe erhielt Placebos.

Die erste systematische Untersuchung der Versuchspersonen fand zwischen dem 10. und 21. Monat, die zweite zwischen dem 23. und 32. Monat und die dritte

in einem nicht angegebenen Zeitraum statt. Es wurden jeweils 97 - 98% der Prophylaxegruppe und 96 - 97% der Kontrollgruppe untersucht.

Bis zum 10. Monat traten in der Prophylaxegruppe 84 Neuerkrankungen auf, in der Vergleichsgruppe 80.

Zwischen dem 10. und 21. Monat erkrankten in der DDS-Gruppe 1 Patient an lepromatöser Lepra (1 LL) und 28 an nicht lepromatöser Lepra (28 NLL), in der Placebogruppe 13 an LL und 51 an NLL. Das entspricht einer Erkrankungsrate von 2,53/1000 bzw. 4,79/1000.

Die Zahlen für die entsprechenden Gruppen bei der zweiten Untersuchung sind 1 LL; 13 NLL bzw. 4 LL; 61 NLL. Das entspricht einer Erkrankungshäufigkeit von 1,17/1000 und 5,36/1000.

Bei der dritten Untersuchung schließlich fanden sich in der Prophylaxegruppe 9 Neuerkrankungen, in der Kontrollgruppe 37, also eine Erkrankungsrate von 0,74/1000 bzw. 3,01/1000.

Eine prophylaktische Wirkung des DDS scheint nach diesen Beobachtungen vom 10. Monat an möglich. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Zahl der Neuerkrankungen in beiden Gruppen vergleichbar. Anschließend traten aber deutliche Unterschiede auf. Während der gesamten Beobachtungsperiode erkrankten 52 Versuchspersonen in der DDS-Gruppe, aber 166 in der Placebogruppe.

DDS-Gruppe:	Neuerkrankungen	Erkrankungsrate
I. Unters.	1 LL; 28 NLL	2,53/1000
II. "	1 LL; 13 NLL	1,17/1000
III. "	9	0,74/1000
Placebogruppe:		
I. Unters.	13 LL; 51 NLL	4,79/1000
II. "	4 LL; 61 NLL	5,36/1000
III. "	37	3,01/1000

Wird die Zahl der neuen Patienten für die einzelnen Altersklassen gesondert betrachtet (0 - 10; 11 - 15; 16 - 25), fällt auf, daß die Häufigkeit der Neuerkrankungen in der Kontrollgruppe mit dem Alter zunimmt, d.h. die meisten neuen Patienten werden unter den 16 - 25jährigen gefunden. Dies gilt für alle drei Untersuchungsabschnitte.

Dasselbe Bild findet sich in der DDS-Gruppe bis zum 21. Monat. Danach

sinkt die Zahl der Neuerkrankten unter den 11 - 15jährigen deutlicher ab als in den anderen Altersklassen. Es ist die Frage, ob es sich hier tatsächlich um eine DDS-Wirkung handelte oder die Folge der Pubertät.

β) Ein weiteres Projekt wurde in Saidapet, im Raum Madras, an Kindern durchgeführt. Es stand unter der Leitung von Dharmendra (28).

Im Juli 1958 wurden die Untersuchungen mit 78 Kontaktpersonen in der Prophylaxe- und 96 in der Kontrollgruppe begonnen. Durch Zu- bzw. Abgänge von Testpersonen in beiden Gruppen beziehen sich die berichteten Ergebnisse auf 116 bzw. 110 Versuchspersonen. Sie wurden jeweils unterteilt nach Alter (1 - 4, 5 - 9, 10 - 14 Jahre), Typ der Infektionsquelle (LL, bakteriologisch positiv; inaktiver LL, bakteriologisch negativ; NLL, bakteriologisch negativ) und Art des Kontaktes (innerhalb bzw. außerhalb der Familie).

Die DDS-Dosis betrug von der 5. Woche an die Hälfte der therapeutischen, die in der Silver Jubilee Children's Clinic in Saidapet in den entsprechenden Altersgruppen gegeben wird, wie sie auch vom Expert Committee der WHO im 2. Bericht 1960 empfohlen wird (61):

1 - 4 Jahre	10 mg 2 x pro Woche
5 - 9 "	25 mg 2 x " "
10 - 14 "	50 mg 2 x " "

In den ersten vier Wochen wurde zunächst eine geringere Dosis verabreicht (5, 10 bzw. 25 mg).
Die Kontrollgruppe erhielt Calcium lactat.

Die Tabletten wurden wöchentlich von einer Sozialarbeiterin verteilt, die dazu die Testpersonen in ihren Häusern in Saidapet aufsuchte. Jenen, die außerhalb der Stadt wohnten, wurden sie von Patienten mitgebracht, die zur Behandlung nach Saidapet gingen.

Soweit möglich wurden alle Kontaktpersonen im Abstand von 3 Monaten auf Lepra untersucht. Wenn das wegen der Entfernung technisch nicht durchführbar war, wurden die Intervalle auf 6 Monate erweitert. Sie wurden auf 1 Monat herabgesetzt, wenn verdächtige Läsionen gefunden wurden.

Die Beobachtungsperiode umfaßte für die meisten 3 1/2 Jahre. In dieser Zeit traten 11 Leprafälle (9,5%) in der Prophylaxegruppe auf und 12 (10,9%) unter den Kontrollpersonen. Der Beginn der Erkrankung lag in beiden Gruppen vor allem im Alter von 5 - 9 Jahren. Infektionsquelle waren lepromatöse Patienten

in der DDS-Gruppe in 55% und unter den Vergleichspersonen in 67%. In 70% der Fälle erfolgte die Ansteckung in der Familie, nur in 30% außerhalb.

Die in diesem Projekt erzielten Ergebnisse zeigen keinen Unterschied in der Zahl der Neuerkrankungen, dem Alter bei Diagnosestellung und der Art des Kontaktes in den beiden Gruppen.

Wegen der geringen Zahl der Testpersonen sowie Zweifeln, ob die DDS-Tabletten tatsächlich regelmäßig genommen wurden, wurde eine neue größere Untersuchung geplant.

γ) Als Voraussetzung für die sinnvolle Auswertung eines Projektes sahen Dharmendra und seine Mitarbeiter eine Leprabefallsrate von 2% an; außerdem sollten 15% der Patienten an der lepromatösen Form erkrankt sein (29, 30).

Als Ausgangspunkt der Untersuchungen wurde das "Central Leprosy Teaching and Research Institute" in Chingleput/Madras gewählt wegen der starken Durchseuchung des Gebietes, der von Chingleput mit mobile units durchgeführten Massenbehandlung und der dadurch zu erwartenden guten Mitarbeit der Bevölkerung, sowie wegen der vorhandenen Möglichkeiten zu klinischen und Laboruntersuchungen.

Im Dezember 1961 wurden intensive Haus-zu-Haus-Untersuchungen begonnen. Die davon erfaßte Bevölkerungszahl betrug 213 721 Personen in 381 Dörfern, von denen 201 234 (96%) tatsächlich untersucht wurden. Dabei fanden sich 4 370 Patienten; das entspricht einer Erkrankungsrate von 21/1000. Lepromatöse Lepra hatten 624 Patienten; davon waren 334 bakteriologisch negativ, 5 verweigerten die Untersuchung. Von den 3 746 übrigen Patienten waren 52 bakteriologisch positiv. Alle Patienten, die als Infektionsquelle galten (alle lepromatösen und die 52 nicht lepromatösen, aber bakteriologisch positiven), hatten zusammen 732 Kinder unter 15 Jahren als Kontaktpersonen. Die Einteilung dieser Kinder in Prophylaxe- bzw. Kontrollgruppe geschah nach Alter und Geschlecht. Beide Gruppen waren im Hinblick auf ihre Lebensumstände vergleichbar.

368 Kinder erhielten DDS, und zwar in folgender Dosierung (Vorschlag des "Indian Council of Medical Research"):

Alter	1. Mon.	2. Mon.	3. Mon.	4.-9. Mon.	ab 10. Mon.
0 - 2	5 mg	10	15	20	10
3 - 5	10 mg	10	30	40	30
6 - 10	25 mg	50	75	100	50
11 - 14	50 mg	75	100	150	75

Die angegebene Dosis wurde 2 x pro Woche verabreicht.
364 Kinder erhielten entsprechend aussehende und speziell hierfür hergestellte Tabletten von Calciumlactat.

Die Tabletten wurden von den paramedical workers verabreicht. Um eine gewissenhafte Einnahme zu gewährleisten, mußten die Versuchspersonen sie sofort nehmen. Die paramedical workers wurden zu einer weiteren Sicherung laufend von Chingleput aus kontrolliert.

Alle drei Monate fand eine sorgfältige Untersuchung aller Kontaktpersonen statt. Die Studie wurde im Doppelblindversuch durchgeführt. Weder die paramedical workers noch die Untersucher wußten, wer zur DDS-Gruppe gehörte oder zur Placebogruppe.

Die Beobachtungsperiode umfaßte 2 1/4 Jahre. In dieser Zeit traten geringe Änderungen in der Zahl der infektiösen Patienten auf; die Anzahl der Kontaktpersonen in der Prophylaxegruppe fiel auf 331, in der Vergleichsgruppe auf 333.

Während des Untersuchungszeitraumes erkrankten in der DDS-Gruppe 14 Kinder (4,81%), in der Placebogruppe 29 (9,86%). Es ist also ein prophylaktischer Effekt in der DDS-Gruppe festzustellen. Niemand erkrankte an lepromatöser Lepra, in der Kontrollgruppe 2 an indeterminierter Lepra.

Wird die Zahl der Erkrankungen auf die Dauer der Prophylaxe bezogen, so ergibt sich auch hier ein eindeutiger Abfall an Neuerkrankungen erst nach 9 Monaten. Vorher findet sich in beiden Gruppen kein Unterschied. Dies Ergebnis entspricht dem in Bobbili.

Ein deutlicher Rückgang an Neuerkrankungen läßt sich nur bei Kindern bis zu 10 Jahren feststellen. Der Anteil der Patienten in diesem Alter betrug 3,8% in der Prophylaxegruppe, aber 10,1% in der Vergleichsgruppe. Bei den älteren Kindern bestanden keine wesentlichen Unterschiede mehr.

Während die Zahl der Neuerkrankten bei den Mädchen in beiden Gruppen ähnlich war, nahm sie bei den Jungen in der DDS-Gruppe ab.

Alle bereits vor Versuchsbeginn manifest Erkrankten sowie die Neuerkrankten wurden mit DDS behandelt.

Der 2. Bericht zu dem gleichen Projekt erschien 1967 nach einer Beobachtungsperiode von 3 1/2 Jahren (30). Zu der Zeit waren in beiden Gruppen je 316 Kinder. Die Zahl der Erkrankten war in der Prophylaxegruppe auf 19 (6%) angestiegen, in der Kontrollgruppe auf 41 (13%), der Unterschied ist weiterhin signifikant. Nebenwirkungen des DDS wurden nicht beobachtet, speziell keine Dermatitis.

Die Verabreichung von DDS bzw. Calciumlactat war nach jeweils 3 Jahren abgebrochen worden. Davon sind 137 Kinder in der Prophylaxegruppe betroffen. Die übrigen erhalten ihre Tabletten weiter bis zum Ablauf von 3 Jahren. Auch die Kinder, die kein DDS mehr zur Prophylaxe erhalten, werden weiter untersucht. Dazu liegen aber noch keine Berichte vor.

Die letzte Veröffentlichung ist vom September 1969. Die Zahl der Neuerkrankten in der Prophylaxegruppe liegt weiterhin um 55% niedriger als in der Vergleichsgruppe (45).

3. BCG-IMPFUNG

Der positive Ausfall des Lepromintestes wird von den meisten Leprologen als Zeichen einer gewissen Immunität des Organismus angesehen. Da verschiedene Autoren - zuerst Fernandez (34, 36) - nach BCG-Impfung den Übergang einer negativen in eine positive Leprominreaktion beobachteten, wurde Anfang der 50er Jahre in mehreren Ländern begonnen, die in der Tuberkuloseprophylaxe angewandte BCG-Impfung auf ihre Wirksamkeit in der Leprabekämpfung zu untersuchen.

a) Brasilien

Die ersten Veröffentlichungen kamen aus Brasilien (58). De Souza Campos berichtete 1953, daß von Februar bis Dezember 1952 im "Department of Leprosy Prophylaxis" in Sao Paulo 1 658 Kontaktpersonen, die zur Untersuchung kamen, mit BCG geimpft wurden. Über 3 Wochen wurden wöchent-

lich 200 mg per os gegeben. 3329 Kontaktpersonen dienten als Kontrollgruppe.

Die Beobachtungsperiode lag allerdings unter 1 Jahr.

Während dieser Zeit traten in der Prophylaxegruppe 10 Fälle von Lepra auf (0,6%), in der Vergleichsgruppe 179 (5,4%). Alle geimpften Patienten entwickelten eine tuberkuloide Lepra; unter den Nichtgeimpften fanden sich dagegen 47 an lepromatöser Lepra Erkrankte (26,3%).

BCG-Gruppe	Neuerkrankungen	LL
1658	10 (0,6%)	-
Kontrollgruppe		
3329	179 (5,4%)	47 (26,3%)

Diese Ergebnisse zeigen nach de Souza Campos eindeutig, daß BCG auch gegen Lepra schützt.

b) Venezuela

In Colonia Tovar/Venezuela lebt seit dem letzten Jahrhundert eine Gruppe deutscher Einwanderer isoliert von der übrigen Bevölkerung. Die Lepramorbidität ist unter ihnen höher als dem Landesdurchschnitt entspricht.

Convit begann dort 1950 mit der BCG-Impfung (22). Die Prophylaxegruppe umfaßte 584, die Kontrollgruppe 522 Testpersonen. Es wurden alle Altersklassen von etwas unter 4 bis über 50 Jahren eingeschlossen. 0,1 cc BCG-Vaccine wurden intradermal injiziert.

1950 und 1955 wurden beide Gruppen mit Lepromin getestet. In der Prophylaxegruppe reagierten 111 Personen negativ, in der Vergleichsgruppe 24. Im Durchschnitt verlief die Reaktion 1950 bei den Nichtgeimpften wesentlich stärker. Der zweite Test 1955 führte unter den Geimpften zu sehr viel lebhafteren Reaktionen als der erste. Ein echter Vergleich mit der Kontrollgruppe ist aber nicht möglich, weil ca. 1/4 von ihnen nur einmal getestet wurde.

Im Verlauf von 5 Jahren erkrankten 3 Personen in der BCG-Gruppe an Lepra (alle waren anfangs negativ gewesen) und 25 in der Kontrollgruppe. Bei den 3 Geimpften wurde die Erkrankung innerhalb der ersten beiden Jahre manifest, bei den Nichtgeimpften traten dagegen 18 der 25 Fälle erst im 3. und 4. Jahr

auf. Die Patienten aus der Prophylaxegruppe hatten alle eine tuberkuloide Lepra; die Läsionen bildeten sich in kurzer Zeit zurück. In der Vergleichsgruppe fanden sich 9 Patienten mit lepromatöser oder dimorpher Lepra.

BCG-Gruppe	Neuerkrankungen	LL oder dimorph
584	3	-
Kontrollgruppe		
522	25	9

Die wesentlich geringere Erkrankungszahl unter den Geimpften läßt sich nach Convit mit Sicherheit auf die BCG-Impfung zurückführen.

c) Argentinien

Im Jahre 1939 hatte Fernandez bei Kindern in einem Waisenhaus beobachtet, daß sie nach der BCG-Impfung eine positive Mitsudareaktion zeigten; vor der Impfung waren sie leprominnegativ gewesen. Alle untersuchten Kinder hatten keinen Kontakt zu Leprapatienten. Fernandez wies damals bereits auf eine mögliche Prophylaxe mit BCG hin und empfahl weitere Untersuchungen (34).

1955 veröffentlichte er Ergebnisse, die er von 1939 - 1955 durch Beobachtung von 110 Kontaktpersonen gewonnen hatte (37). 83 dieser Kinder hatten Kontakt mit einem lepromatösen Patienten, 27 mit an tuberkuloider Lepra Erkrankten. Diese Untersuchung umfaßt aber nur die ersten 83 Kinder.

Sie wurden in 3 Gruppen eingeteilt: 28 Kinder wurden mit BCG geimpft, das Ergebnis des Tuberkulintestes wurde bei ihnen nicht berücksichtigt. Die beiden anderen Gruppen wurden nicht geimpft. 32 der Kinder waren tuberkulinpositiv, 23 tuberkulinnegativ. Alter, Lebensumstände sowie Ausmaß der Exposition waren für alle Gruppen vergleichbar.

22 Kindern wurden 0,15 bzw. 0,20 mg BCG in einer einzigen Dosis injiziert. Die übrigen 6 Kinder wurden per os geimpft. 2 von ihnen erhielten 1 x 100 mg, 3 insgesamt 400 mg in 2 Dosen.

In der Gruppe I traten 9 Fälle von Lepra auf (32%), in der Gruppe II erkrankten 13 (41%), in der Gruppe III schließlich 10 (43%) der Kinder. Die einzigen lepromatösen Fälle fanden sich unter den Kindern, die negativ auf den Tuber-

kulintest reagiert hatten und nicht geimpft worden waren. Nach der Ansicht von Fernandez spricht das Ergebnis für eine durch das M. tuberculosis erzielten Schutz gegen Lepra.

	BCG	Zahl der Kinder	Tub. test	Neuerkr.
I.	+	28	-	9 (32%)
II.	-	32	pos.	13 (41%)
III.	-	23	neg.	10 (43%)

d) Nigeria

Der erste Bericht aus Afrika über ein BCG-Projekt erschien im Jahre 1959 (46).

1956 hatte Pfaltzgraff 334 Kinder im Alter bis zu 14 Jahren mit BCG geimpft, 81 von ihnen lebten in einem Leprosarium ("Garkida Leprosarium"), in dem 650 Patienten behandelt wurden, von denen über die Hälfte an lepromatöser Lepra litt. Das Personal bestand fast vollständig aus ehemaligen Patienten.

5 Meilen vom "Garkida Leprosarium" entfernt befand sich seit 1949 ein Lepradorf ("Pirkasa"). Alle Patienten dort waren bakteriologisch negativ. Im Kontakt mit ihnen lebten 253 Kinder.

In beiden Institutionen wurde seit 1955 keine Tuberkulose diagnostiziert.

Zu Beginn des Projektes wurden alle Kinder mit Tuberkulin getestet. Bemerkenswerterweise reagierten in "Garkida" 50% positiv, in "Pirkasa" aber nur 18%. Eine Wiederholung des Tuberkulintestes nach der Impfung war nicht möglich. Die Kinder wurden nicht mit Lepromin getestet.

Die Mantoux-negativen Kinder wurden geimpft. Während der folgenden 3 Jahre erkrankten insgesamt 7 von ihnen an Lepra. Von den anfangs tuberkulinpositiven zeigte niemand klinische Zeichen der Erkrankung.

3 der 7 Kinder kamen aus "Pirkasa" (2%), die übrigen 4 aus "Garkida" (5%). Z.Zt. der Impfung waren wenige Kinder aus "Pirkasa" zu Verwandtenbesuchen fort. Sie wurden weder mit Tuberkulin getestet noch geimpft. Unter ihnen (die genaue Zahl wird nicht genannt) erkrankten 3 an Lepra.

Es gab keine Kontrollgruppe. Pfaltzgraff vergleicht die Zahl der Neuerkrankungen während der 3jährigen Beobachtungsperiode mit der Zahl der neuen Patienten in "Pirkasa" in den drei vorangegangenen Jahren. Von 1952 - 1955 traten

44 Neuerkrankungen auf (23,3%). Da die Befallsrate in den drei der Impfung folgenden Jahren nur 2% betrug, folgert der Autor, daß die BCG-Impfung auch gegen Lepra prophylaktisch wirksam sei.

e) Martinique

Ein lebhafter Verfechter der BCG-Impfung zur Lepraprophylaxe ist Montestruc. Nach mehreren Berichten über positive Ergebnisse in kleinen Gruppen veröffentlichte er 1959 Beobachtungen eines neuen Projektes (43).

1954 hatte er begonnen, Kinder, deren Eltern an Lepra erkrankt waren, mit BCG zu impfen. Die ältesten Kinder waren 15 Jahre alt. Außerdem wurden Kontaktpersonen bis zu 20 Jahren geimpft, wenn die Tuberkulinreaktion negativ war. Im selben Jahr wurde die BCG-Impfung zur Tuberkuloseprophylaxe bei allen Schulkindern auf Martinique Pflicht. Es wurden 0,01 mg i.c. injiziert.

Während der Beobachtungszeit erkrankten von 429 Kontaktpersonen in 294 Herden 4 an Lepra, davon 1 Patient an lepromatöser Lepra.

Montestruc schätzt, daß die Vergleichsgruppe 900 bis 1200 Infektionsherde umfaßt. Die exakte Zahl ist nicht bekannt. Die dort lebenden Kontaktpersonen kamen nicht zur Untersuchung und wurden infolgedessen nicht geimpft. In dieser Gruppe traten 65 Neuerkrankungen auf.

Obwohl die angegebenen Gruppen nicht den Forderungen entsprechen, die an ein kontrolliertes Projekt gestellt werden müssen, scheinen sie doch einen wichtigen Hinweis auf den prophylaktischen Wert der BCG-Impfung zu geben. Gestützt wird diese These nach Montestruc durch einen Vergleich der Jahre 1954 - 1958 mit den der Impfaktion vorangegangenen Jahren von 1949 - 1953. Bis 1953 betrug der Prozentsatz der Kinder an der Gesamtheit der Erkrankungen 31,3% und ging bis 1958 auf 25,4% zurück. Noch auffallender ist der Rückgang an lepromatösen Fällen. Von 1949 - 1953 erkrankten 32,5% der Patienten an dieser Form der Lepra. von 1954 - 1958 noch 14,3% und im Jahre 1958 allein nur noch 9,7%. Verbunden damit war ein Anstieg der tuberkuloiden Lepra von 16,5% auf 38,7%.

Aus dem Jahre 1963 liegt ein weiterer Bericht von Montestruc vor (44). In der Prophylaxegruppe, die inzwischen 691 Kontaktpersonen umfaßte, traten 7 Neuerkrankungen auf (davon 3 an lepromatöser Lepra) und 82 unter den

Nichtgeimpften. Wie im ersten Bericht ist die Größe dieser Gruppe nicht genau bekannt.

Die Bedeutung der BCG-Impfung wird nach Montestruc durch einen Vergleich der neu aufgetretenen Leprafälle in "Fort-de-France" und den übrigen Teilen von Martinique noch betont: von den insgesamt 280 diagnostizierten Fällen traten nur 25,3% in "Fort-de-France" auf, wo seit 1954 die BCG-Impfung zur Tuberkuloseprophylaxe Pflicht ist.

f) Neu-Guinea

In Karimui auf Neu-Guinea begannen Russell und Mitarbeiter 1962 Untersuchungen, die Aufschluß über die prophylaktische Wirksamkeit der BCG-Impfung geben sollten (52, 53, 55).

Bis Mitte der 50er Jahre war dieses Gebiet ziemlich isoliert wegen seiner geographischen Lage. 1960 mehrten sich dann die Berichte über eine hohe Lepramorbidität. Von früheren Untersuchungen über das Tuberkulosevorkommen war bekannt, daß es dort praktisch keine Tuberkulose gibt. Deshalb wurde Karimui für ein Prophylaxeprojekt gewählt, das zeigen sollte, ob die BCG-Impfung gegen Lepra schützt. Wichtig ist in diesem Zusammenhang der Bericht von 1966. 85% der Bevölkerung waren 1963 mit Tuberkulin getestet worden. Nur 3,6% reagierten positiv. Dieses Ergebnis ist deshalb von großer Bedeutung, weil die Ansichten, ob eine Infektion mit dem M. leprae einen Einfluß auf die Tuberkulinreaktion habe, noch erheblich voneinander abweichen. Werden die Ergebnisse der Mantoux-Reaktion bei Gesunden und Leprapatienten in Karimui verglichen, findet sich kein significanter Unterschied.

Die vorbereitenden Arbeiten für das Projekt in Karimui begannen 1961/62 mit der Feststellung der exakten Zahl der Patienten sowie des Anteils an lepromatöser Lepra. Es wurden 5 063 Personen untersucht. Bis auf 23 wurde die gesamte Bevölkerung von Karimui erfaßt. Es fanden sich 301 Patienten; das entspricht einer Befallsrate von 5,95%. Davon entfielen 9,67% auf die 10 - 19jährigen und 8,59% auf die 20 - 29jährigen. In diesen beiden Altersgruppen waren die meisten Patienten. Der Anteil der lepromatösen Lepra lag insgesamt bei 8 - 10%.

Die gesamte Bevölkerung wurde nach folgenden Gesichtspunkten in verschiedene Gruppen eingeteilt: Alter (0 - 15; 16 Jahre und älter), Geschlecht und

Zusammenleben mit bzw. ohne Patienten in der Familie. Jeder 2. aus jeder Gruppe wurde mit BCG geimpft (0,1 ml i.c.), die anderen erhielten Injektionen einer Salzlösung.

Drei Monate später wurden 59% der Geimpften mit Tuberkulin getestet. 87,5% reagierten positiv. Es wird in dem vorliegenden Bericht nicht erwähnt, warum nicht alle Impflinge getestet wurden. Es darf wohl angenommen werden, daß dies an personellen und technischen Schwierigkeiten scheiterte. Der Test wurde nach 12 Monaten wiederholt. Dabei reagierten nur noch 60,4% positiv. Um positive Tuberkulinreaktionen weiterhin zu gewährleisten, wurden alle Versuchspersonen in der BCG-Gruppe wiedergeimpft.

Die für dieses Projekt gesteckten Ziele sind: alle 6 Monate sollen Nachimpfungen der Neugeborenen stattfinden. Die Geimpften sollen regelmäßig mit Tuberkulin getestet werden, um die, die negativ reagieren, wieder mit BCG zu impfen. Alle 2 Jahre sollen Untersuchungen der Bevölkerung durchgeführt werden, um die Leprabefallsrate zu bestimmen. Um eine objektive Untersuchung zu gewährleisten, soll dabei die Injektionsstelle bei allen Personen abgedeckt werden.

Auf dem internationalen Leprakongreß 1968 in London legten die Autoren die ersten Zahlen über Neuerkrankungen in der Prophylaxe- und Kontrollgruppe vor, die in den Jahren 1964 - 1967 aufgetreten waren. In der BCG-Gruppe erkrankten 52 Versuchspersonen, in der Vergleichsgruppe 78.

BCG-Gruppe	TL	LL	B + I	Total
2318	33	3	16	52
Kontrollgruppe				
2295	53	13	12	78

Wird die Zahl der Patienten mit den Altersgruppen verglichen, so soll ein significanter Abfall an Neuerkrankungen nur unter den 10 - 29jährigen zu beobachten sein. Bei den Jüngeren und Älteren schützt die BCG-Impfung nicht ausreichend.

Russell weist darauf hin, daß der Grad der Exposition und die Tuberkulinreaktion bei der Auswertung der Untersuchungen berücksichtigt werden müssen. Diese Punkte sollen in Karimui beachtet worden sein. Das entsprechende Zahlenmaterial liegt aber noch nicht vor.

g) Uganda

Das umfangreichste Projekt wird in Ostuganda unter der Leitung von J.A.K. Brown durchgeführt. Zentrum der Arbeit ist das "Kumi Ongino Settlement" im Teso District (14 - 17). Das Projekt wird vom Medical Research Council in Großbritannien getragen.

Die ersten Berichte liegen aus den Jahren 1963 und 1966 vor. In Ostuganda fand sich eine Leprabefallsrate von 25/1000 für Erwachsene und von 9/1000 für Kinder unter 15 Jahren. Für Kinder, bei denen bereits ein Familienmitglied an Lepra erkrankt war, betrug sie sogar 2,6%. Der Anteil der lepromatösen Lepra in Ostuganda beträgt 8%.

Von September 1960 bis September 1962 wurden 18 848 Kinder mit Tuberkulin getestet; 1 267 von ihnen hatten Verwandte mit lepromatöser Lepra. Das Ergebnis wurde bei 17 412 Kindern abgelesen. Jedes 2. Kind, das negativ reagiert hatte, wurde mit BCG geimpft. 80,6% der Kinder waren jünger als 10 Jahre.

Abweichend von den Empfehlungen des Expert Committee wurden auch Kinder über 9 Jahre in den Versuch eingeschlossen, da die meisten Patienten erst nach dem 10. Lebensjahr erkranken.

Die Untersuchungen in Uganda erstreckten sich nur auf Verwandte und Kontaktpersonen von Leprapatienten, und zwar aus folgenden Gründen: diese Kinder waren in einem erheblich höheren Maße exponiert als die übrige Bevölkerung. Die Untersuchungen konnten also an einer kleineren Zahl von Versuchspersonen durchgeführt werden. Außerdem konnte eine gute Zusammenarbeit mit den Verwandten der Kinder erwartet werden.

Ein bis zwei Jahre nach der Impfung wurden zahlreiche Personen aus der Prophylaxe- und aus der Kontrollgruppe erneut mit Tuberkulin getestet, um die Wirksamkeit der BCG-Impfung unter Feldbedingungen zu prüfen. Die Wirkung des Impfstoffes erwies sich als befriedigend.

Die ersten Untersuchungen der Versuchspersonen wurden von März 1963 bis März 1964 durchgeführt. Die mögliche Impfstelle war mit Papier abgedeckt. Der Untersucher wußte nicht, ob das betreffende Kind geimpft worden war oder nicht. Es lag jetzt eine Beobachtungsperiode von ca. 2 1/2 Jahren vor. 94% der Kinder wurden untersucht. In der Kontrollgruppe waren 89 Kinder erkrankt, in der Prophylaxegruppe 18; das entspricht einer Erkrankungshäufigkeit von 11/1000 bzw. 2,2/1000. In der BCG-Gruppe ergibt sich ein Rückgang an Neuerkrankungen von 80%.
Von den anfangs tuberkulinpositiven Kindern erkrankten 9 an Lepra.

Diese Ergebnisse entsprechen praktisch denen, die in England in den ersten 2 1/2 Jahren nach der BCG-Impfung gegen Tuberkulose beobachtet worden waren. Die Zahl der Neuerkrankungen war dort um 82% zurückgegangen.

Die erkrankten Kinder sollen bis zum Alter von 15 Jahren laufend kontrolliert werden, um festzustellen, ob die BCG-Impfung sich günstig auf die Prognose auswirkt. Die ersten Beobachtungen zu dieser Frage liegen von den Kindern vor, die bereits zu Beginn des Projektes verdächtige Läsionen hatten. Sie wurden ebenfalls mit Tuberkulin getestet und den einzelnen Gruppen entsprechend zugeteilt wie die gesunden Kinder. Die Geimpften zeigten bisher keinen günstigeren Verlauf der Erkrankung als die Nichtgeimpften.

Im Jahre 1968 wurden die Ergebnisse der 2. Untersuchung veröffentlicht, die von Juli 1964 bis März 1966 lief. Die Beobachtungsperiode betrug jetzt ca. 4 Jahre. Von der inzwischen auf 19 096 angewachsenen Kinderzahl wurden 91,5% untersucht. In der Kontrollgruppe waren 143 Kinder an Lepra erkrankt, in der Prophylaxegruppe dagegen nur 19. Die Zahl der Neuerkrankungen lag also unter den Geimpften um 87% niedriger. Die Altersverteilung zeigte keine wesentlichen Unterschiede. Von den anfangs tuberkulinpositiven Kindern waren 10 erkrankt.

Auch bei dieser 2. Untersuchung ergab sich kein Anhalt dafür, daß die Entwicklung einer Lepra bei den Patienten, die bei der Impfung fragliche Läsionen hatten, durch die BCG-Impfung aufgehalten werden kann. Dagegen schien es, als ob eine manifeste Lepra in der Prophylaxegruppe etwas günstiger verlief als in der Kontrollgruppe. Dies kann nach Brown jedoch ein Zufallsbefund sein. Die Zahl der beobachteten Patienten ist klein und läßt keine endgültigen Aussagen zu.

Die 3. Untersuchung begann im Juli 1966 und sollte bis Anfang 1969 dauern. Bis Juni 1968 waren insgesamt 214 Kinder an Lepra erkrankt, 174 in der Kontrollgruppe, 27 unter den Geimpften und 13 der anfangs tuberkulinpositiven Kinder.

BCG-Gruppe	Proph. dauer	Neuerkrankungen
I. Unters. 8091	ca. 2 1/2 J.	18
II. " 9052	ca. 4 J.	19
III. " ?	ca. 6 - 7 J.	27
		64

Kontrollgruppe

I. Unters. 8071	ca. 2 1/2 J.	89
II. " 9152	ca. 4 J.	143
III. " ?	ca. 6 - 7 J.	174
		406

Nach einem Zeitraum von 6 - 7 Jahren war die Zahl der Erkrankungsfälle in der Kontrollgruppe über 6mal höher als in der BCG-Gruppe.

h) Burma

Ende August 1964 begann die WHO ein weiteres Projekt in Singu in Burma (3, 5). Es stand unter der Leitung von Bechelli.

Um die Leprabefallsrate festzustellen, wurden 66 006, d.h. 92,6% der Bewohner von Singu untersucht. 29 349 von ihnen waren jünger als 15 Jahre. Die Untersuchung erfaßte also 93,7% der Kinder. In der gesamten Bevölkerung fand sich eine Erkrankungshäufigkeit von 34,4/1000 für tuberkuloide und von 4,61/1000 für lepromatöse Lepra. Der Anteil der lepromatösen Lepra liegt in Singu damit bei knapp 18%.

Für das Projekt wurden 26 596 Kinder unter 15 Jahren mit Tuberkulin getestet. 87,4% reagierten negativ. Als negativ wurden alle Reaktionen mit einem Durchmesser unter 10 mm betrachtet. 12 995 Kinder wurden mit BCG geimpft, 12 983 waren in der Kontrollgruppe.

Bei der Aufteilung der Kinder in die beiden Gruppen wurden Alter, Geschlecht, Tuberkulinreaktion und Grad der Exposition berücksichtigt.

Die ausreichende Wirksamkeit des Impfstoffes wurde durch Kontrolluntersuchungen nachgewiesen.

Die Versuchspersonen wurden regelmäßig in jährlichen Abständen untersucht. Die Untersucher wußten nicht, welche Kinder geimpft waren und welche nicht.

Von den 12 995 Kindern in der BCG-Gruppe wurden 8 070 im Jahre 1966 untersucht. Dabei wurden 55 Neuerkrankungen festgestellt. In der Kontrollgruppe waren von 8 081 untersuchten Kindern 46 erkrankt. Bei der ersten Untersuchung war die Befallsrate in der BCG-Gruppe also höher als in der Vergleichsgruppe.

1967 waren von 5 215 untersuchten Kindern der Prophylaxegruppe 42 erkrankt, in der Kontrollgruppe von 5 209 Kindern 56.

1968 fanden sich folgende Zahlen für die BCG-Gruppe: 2 580 Kinder wurden untersucht, bei 16 wurde eine manifeste Lepra festgestellt. In der Vergleichsgruppe waren 26 von 2 628 untersuchten Kindern erkrankt.

Werden die Zahlen der Neuerkrankungen in der Prophylaxe- und in der Kontrollgruppe miteinander verglichen, findet sich kein wesentlicher Unterschied. Nach den bisher vorliegenden Beobachtungen muß gesagt werden, daß die BCG-Impfung in Singu nicht gegen Lepra geschützt hat.

Überraschend ist in diesem Zusammenhang der Ausfall der Leprominreaktion. Alle Kinder, die während der Beobachtungsperiode an Lepra erkrankten, wurden mit Lepromin getestet. Dabei fand sich in der BCG-Gruppe eine signifikant höhere Zahl von 3+ Reaktionen. Dies gilt allerdings nur für Kinder, deren Tuberkulinreaktion zu Beginn des Projektes einen Durchmesser von 10 mm nicht überstieg. Nach diesen Beobachtungen kann eine positive Leprominreaktion nicht als Ausdruck einer Immunität des Organismus angesehen werden.

D. BESPRECHUNG DER BISHER VORLIEGENDEN BEOBACHTUNGEN

1. Es wird über 6 Projekte zur Lepraprophylaxe mit DDS berichtet. Sie sollten Aufschluß darüber geben, wieweit es möglich ist, besonders Gefährdete gegen Lepra zu schützen. Die Zahl der kritisch durchgeführten Untersuchungen ist klein, die auswertbaren Berichte wurden in die Arbeit einbezogen.

Es ist kaum möglich, die einzelnen Projekte miteinander zu vergleichen. Die Untersuchungen wurden in verschiedenen Ländern durchgeführt. Und die Ergebnisse können nicht ohne weiteres von einem Land auf ein anderes übertragen werden. Denn die Umweltbedingungen wie auch der Charakter der Lepra können ja bereits innerhalb eines Landes erhebliche Unterschiede aufweisen. Ein Vergleich der Projekte ist deshalb nur unter Berücksichtigung der Versuchsbedingungen möglich.

Die Untersuchungen in Angola erfüllen nicht die Forderungen, die an ein kontrolliertes Projekt gestellt werden müssen. Eine Kontrollgruppe ist unbedingt erforderlich.

Das Projekt in Saidapet scheiterte an technischen Schwierigkeiten. Die regelmäßige Einnahme der Tabletten konnte nicht gesichert werden.

Die Angaben über die Untersuchungen in Korea sind einem Kongreßbericht entnommen, nicht den Originalarbeiten. Beide Projekte scheinen sorgfältig durchgeführt worden zu sein. Beide untersuchten Kontaktpersonen. In zwei verschiedenen Gegenden wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Daraus darf wohl geschlossen werden, daß der Rückgang an Neuerkrankungen tatsächlich auf die Prophylaxe mit DDS zurückzuführen ist.

Die beiden indischen Projekte in Bobbili und Chingleput wurden unter verschiedenen Voraussetzungen durchgeführt, die bereits eine ausreichende Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse bieten. Ein wesentlicher Unterschied besteht zunächst einmal darin, daß Dharmendra in Chingleput nur Kontaktpersonen von bakteriologisch positiven Patienten untersuchte, während Wardekar in Bobbili die gesamte Bevölkerung unter 25 Jahren in das Projekt einschloß. Zu Beginn des jeweiligen Projektes befanden sich möglicherweise in Chingleput

bereits mehr Versuchspersonen in der Inkubationszeit. Die Infektion war vielleicht schon fortgeschritten und der Ausbruch der Krankheit durch die prophylaktische Dosis nicht mehr aufzuhalten.

Für Bobbili ist weder die Lepramorbidität noch der Anteil der lepromatösen Lepra angegeben. Sollten sie wesentlich niedriger liegen als in der Gegend von Chingleput, böte sich damit eine weitere Möglichkeit der Erklärung.

Die DDS-Dosis wird für Bobbili nicht genannt. Auch eine unterschiedliche Dosierung würde einen Vergleich der Projektergebnisse unmöglich machen.

Dharmendra untersuchte einen sehr gefährdeten Personenkreis. Eine prophylaktische Wirkung des DDS konnte er nur bei Kindern unter 10 Jahren feststellen. Sehr zurückhaltend muß die Bedeutung des DDS für die Prophylaxe auch beurteilt werden, wenn die Untersuchungen von Mohamed Ali berücksichtigt werden. Er stellte im Gebiet von Chingleput fest, daß nur knapp 20% aller Patienten vor dem 10. Lebensjahr manifest erkrankten und 23% aller Patienten sich vor dem 10. Lebensjahr infizieren (42).

Nach den bisher vorliegenden Beobachtungen scheint eine Prophylaxe der Lepra mit DDS in begrenztem Umfang möglich zu sein. Wichtig ist, daß wohl nur eine Individualprophylaxe oder eine Prophylaxe in ziemlich kleinen Gruppen Erfolg verspricht. Eine wirksame Massenbekämpfung mit DDS wäre in jedem Fall mit einem erheblichen Personalaufwand verbunden, um eine regelmäßige Einnahme der Tabletten zu sichern. Diese Art der Bekämpfung erfordert über lange Zeit eine sehr gute Mitarbeit der Bevölkerung. Um das mit der Zeit erlahmende Interesse daran wachzuhalten, ist ständige Belehrung notwendig.

Die in den einzelnen Projekten verabreichten Dosen von DDS lagen - soweit veröffentlicht - über denen, die heute oft als therapeutische Dosis gegeben werden. Nebenwirkungen wurden zwar von allen Untersuchern nicht berichtet. Diese Gefahr darf aber deshalb nicht aus den Augen verloren werden.

2. Für die BCG-Projekte gilt natürlich dasselbe wie für die Untersuchungen mit DDS. Ein Vergleich ist nur bei Berücksichtigung der Versuchsbedingungen möglich.

Die Untersuchungen aus Nigeria und Martinique können nicht berücksichtigt werden, da die Angaben zu ungenau sind.

Auch das Projekt in Brasilien entspricht nicht den Forderungen, die an eine kontrollierte Untersuchung gestellt werden müssen. Im Durchschnitt wird für die Lepra eine Inkubationszeit von 2 - 5 Jahren angegeben. De Souza Campos veröffentlichte seine Beobachtungen aber bereits nach ca. 1 Jahr.

Die Angaben zu Convits Untersuchungen in Venezuela sind nicht ausreichend. Es geht aus ihnen nicht eindeutig hervor, ob der Grad der Exposition der Geimpften und der Nichtgeimpften gleich war. Die günstigen Ergebnisse lassen sich vielleicht durch eine geringere Gefährdung der Prophylaxegruppe erklären.

Fernandez untersuchte in Argentinien eine Gruppe von Kindern über einen genügend langen Zeitraum (1939 - 1955). Alter, Lebensumstände sowie das Ausmaß der Exposition waren für die Prophylaxe- und die beiden Kontrollgruppen vergleichbar. Alle Kinder hatten Kontakt mit lepromatösen Patienten. Unter den Geimpften ließ sich ein geringer Rückgang an Neuerkrankungen beobachten, der offensichtlich durch die BCG-Impfung hervorgerufen war.

Recht ungünstige Ergebnisse berichtete Bechelli aus Burma. Dort ist der Anteil der lepromatösen Lepra sehr hoch; er liegt in Singu, wo die Untersuchungen durchgeführt wurden, bei 18%. Das Projekt war sorgfältig geplant und durchgeführt. Nach einer Beobachtungsperiode von 3 Jahren konnte keine prophylaktische Wirksamkeit der BCG-Impfung festgestellt werden.

Die Projekte in Karimui auf Neu-Guinea und in Ostuganda wurden in Ländern durchgeführt, in denen nur etwa 8% der Patienten an lepromatöser Lepra erkrankt sind. Beide Projekte wurden ebenfalls sehr sorgfältig geplant und durchgeführt. Aus Karimui sind allerdings noch nicht alle Einzelheiten veröffentlicht.

Die Lepramorbidität ist in Karimui etwa doppelt so hoch wie in Uganda. Dies ist aber keine ausreichende Erklärung für die ungünstigeren Ergebnisse in Karimui. Denn Brown untersuchte in Uganda nur Kontaktpersonen, während dies auf Neu-Guinea nur für einen Teil der Versuchspersonen zutraf. Bemerkenswert ist, daß Brown einen so ausgezeichneten Rückgang an Neuerkrankungen bei Kindern beobachtete. In Karimui ging die Zahl der Neuerkrankungen nur unter den 10 - 29jährigen zurück. Diese Unterschiede lassen sich nicht mit den angewendeten Methoden erklären. Wahrscheinlich spielen Umweltbedingungen und genetische Disposition der Versuchspersonen die entscheidende Rolle.

Dies gilt in besonderem Maße für die unterschiedlichen Ergebnisse in Ländern mit hohem bzw. niedrigem Prozentsatz lepromatöser Lepra. Es erscheint im

Augenblick als sehr wahrscheinlich, daß der von Rotberg postulierte Faktor "N", der für die Immunitätslage verantwortlich sein soll, für die Untersuchungen in Burma und Argentinien von großer Bedeutung war.

Über den Langzeiteffekt der BCG-Impfung läßt sich im Augenblick wenig aussagen. In Uganda blieb die Schutzwirkung über mehrere Jahre konstant.

nach 2 1/2 Jahren	80%
nach 4 Jahren	87%
nach 6 - 7 Jahren	84%

Aus den berichteten Ergebnissen der einzelnen Projekte darf wohl geschlossen werden, daß die BCG-Impfung auch gegen Lepra schützen kann. Die beste Voraussetzung bieten anscheinend Länder, in denen der Anteil der lepromatösen Lepra niedrig ist.

3. Mit der BCG-Impfung und der Verabreichung von DDS stehen zwei Möglichkeiten zur Prophylaxe der Lepra zur Verfügung. Es ist nicht möglich, die eine Methode als generell besser anzusehen als die andere. Die Entscheidung darüber, welche Methode in einem bestimmten Gebiet angewendet werden soll, hängt zunächst von den äußeren Umständen ab. Wenn fragliche Läsionen bei den Kontaktpersonen gefunden werden, ist die DDS-Gabe vorzuziehen, da die BCG-Impfung sehr heftige Reaktionen auslösen kann.

Wird eine Individualprophylaxe oder Bekämpfung in einer kleinen Gruppe angestrebt, so ist ebenfalls DDS vorzuziehen, und zwar aus finanziellen und personellen Gründen. Für die Injektionen müßten Ärzte oder gut ausgebildete Krankenschwestern zur Verfügung stehen. Da aber in den Entwicklungsländern ein großer Bedarf an Ärzten und Schwestern besteht, sollten sie ihre Zeit möglichst nicht auf Tätigkeiten verwenden, die von z.B. paramedical workers ausgeführt werden können, hier also Lepraprophylaxe in kleinem Rahmen.

Wenn die Lepraprophylaxe im Rahmen einer Massenkampagne durchgeführt werden soll, ist die BCG-Impfung dem DDS überlegen. Der Personalaufwand wäre weit geringer. Da außerdem in allen Erdteilen Injektionen für wirksamer gehalten werden als Tabletten, wäre eine bessere Zusammenarbeit mit der Bevölkerung zu erwarten.

In vielen Ländern bestehen Kampagnen zur Tuberkulosebekämpfung mit der BCG-Impfung. Sie könnten auf Gebiete mit hoher Lepradurchseuchung ausgedehnt werden. Neben dem durch die Impfung bewirkten Rückgang an tuber-

kulösen und leprösen Neuerkrankungen zeigte sich vielleicht auch ein zusätzlicher psychologischer Effekt. Wenn die Bevölkerung versteht, daß die Lepra eine Infektionskrankheit ist, die keine Sonderstellung einnimmt, und auch kein unabänderliches Schicksal ist, wird es vielen Patienten erleichtert, sich behandeln zu lassen. Da viele von ihnen nach einer gewissen Zeit nicht mehr als Infektionsquelle anzusehen sind, wäre eine Bekämpfung durch konsequente Therapie sicher in etwas größerem Umfang als bisher möglich.

Sowohl die BCG-Impfung wie die prophylaktische Gabe von DDS machen eine Behandlung der bereits an Lepra Erkrankten selbstverständlich nicht überflüssig. Beide Methoden mit den mobile units und segregation villages zusammen angewendet lassen für die Zukunft aber eine wirksamere Bekämpfung der Lepra erwarten als bisher.

Nebenwirkungen des DDS oder der BCG-Impfung bei Gesunden sind aus den einzelnen Projekten bisher nicht berichtet worden. Unter der DDS-Therapie werden Anämien, Psychosen und Dermatitiden als toxische Erscheinungen beobachtet. Diese Nebenwirkungen sind auch bei der Prophylaxe im gleichen Ausmaß möglich, da die dazu verabreichte Dosis bisher meist nicht wesentlich unter der therapeutischen Dosis lag. Nebenwirkungen der BCG-Impfung wurden bisher nur bei bereits an Lepra Erkrankten festgestellt. Die Krankheit breitete sich nach der Impfung weiter aus. Bei Gesunden sind Nebenwirkungen im wesentlichen nur auf Grund einer mangelhaften Injektionstechnik zu erwarten, wobei Ulcera auftreten können.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einigen Hinweisen auf die Geschichte und Epidemiologie, die Beziehungen zwischen Lepra und Tuberkulose und die Bedeutung des Lepromintestes wird eine Übersicht über neuere Versuche der Leprabekämpfung gegeben. Die Zahl der Veröffentlichungen, denen geplante und hinreichend exakt durchgeführte Untersuchungen zugrunde liegen, ist gering.

Über einige größere Versuchsreihen wird berichtet, die Ergebnisse sind nicht einheitlich. Als Erklärung dafür kann angeführt werden: der unterschiedliche Charakter der Lepra in verschiedenen Weltteilen und sogar innerhalb begrenzter Gebiete, die Verschiedenheit der Umweltbedingungen in den einzelnen Projekten, die unterschiedliche, möglicherweise genetisch bestimmte Disposition der untersuchten Bevölkerungsgruppen und die uneinheitlichen Ausgangsbedingungen, Methoden und Kriterien in den einzelnen Projekten, die für eine Beurteilung überhaupt herangezogen werden konnten. Der Wert der DDS- und BCG-Prophylaxe kann mit gewissen Einschränkungen bejaht werden. Die Wahl der jeweils anzuwendenden Methode setzt die genaue Kenntnis der epidemiologischen Gegebenheiten voraus, die richtige Einschätzung der materiellen, personellen und technischen Grundlagen für eine Leprabekämpfung, sowie die richtige Beurteilung der psychologischen Voraussetzungen für die unerläßliche Mitarbeit der jeweiligen Bevölkerung.

Ein abschließendes Urteil über die Möglichkeiten, die Grenzen und die Indikationen für oder gegen eine bestimmte Methode ist auf Grund der bisher bekannt gewordenen Untersuchungsergebnisse noch nicht möglich.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALONSO A.M. — Tubercularization and leprosy
Int. J. Lepr. 29, 65-73 (1961)

2. BECHELLI L.M. — Study of the immuno-allergic relation between tuberculosis and leprosy by the correlation of the Mantoux and Fernandez reaction
Int. J. Lepr. 33, 875-80 (1965)

3. BECHELLI L.M. — BCG vaccination of children against leprosy
9th Int. Lepr. Congr., London, 1968

4. BECHELLI L.M.; DOMINGUEZ M. — The leprosy problem in the world
Bull. Wld Hlth Org. 34, 811-26 (1966)

5. BECHELLI L.M.; GARBAJOSA G.; UEMURA K.; ENGLER V.; DOMINGUEZ V.; PAREDES L.; SUNDARESAN T.; KOCH G. and MATEJKA M. — BCG vaccination of children against leprosy
Bull Wld Hlth Org. 42, 235-81 (1970)

6. BLANC M.V. — Modern trends in epidemiology and control of leprosy
Irish J. Med. Sci. 6, 375-81 (1964)

7. BLANC M.V. — Integration of leprosy control at the onset of mass campaign in Indonesia
Lep. Rev. 35, 205-09 (1964)

8. BLANC M.V. — An experiment of integration of leprosy control at the onset; the area of Menganti
Lep. Rev. 35, 211-16 (1964)

9. BRAY G.W. — The story of leprosy at Nauru
Proc. Roy. Soc. Med. 23, 1370-74 (1930)

10. BRECHET R.A. — Chemoprophylaxis with DDS, mainly in children: a short trial
Lep. Rev. 36, 143-44 (1965)

11. BROWN J.A.K. The epidemiology of leprosy
E. Afr. Med. J. 34, 351-60 (1957)

12. BROWN J.A.K. Factors influencing the transmission of leprosy
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 53, 179-89 (1959)

13. BROWN J.A.K. and STONE M.M. Tuberculoid leprosy in identical twins
Lep. Rev. 29, 53-55 (1958)

14. BROWN J.A.K. and STONE M.M. A trial of BCG vaccination in the prophylaxis of leprosy
Lep. Rev. 34, 118-22 (1963)

15. BROWN J.A.K. and STONE M.M. BCG vaccination of children against leprosy: First results of a trial in Uganda
Brit. Med. J. 1, 7-14 (1966)

16. BROWN J.A.K. and STONE M.M. BCG vaccination of children against leprosy: Results at end of second follow-up
Brit. Med. J. 1, 24-27 (1968)

17. BROWN J.A.K. and STONE M.M. Trial of BCG vaccination against leprosy in Uganda
Lep. Rev. 40, 3-7 (1969)

18. BUKER R.S. The value of leprosy villages in a program of prevention
Int. J. Lepr. 23, 61-68 (1955)

19. CHAUSSINAND R. Tuberculose et lèpre, maladies antagoniques
Int J. Lepr. 16, 431-38 (1948)

20. COCHRANE, R.G. The reaction of the host tissue in relation to M. leprae
Ciba Foundation Symposium on Experimental Tuberculosis 1955

21. COHRANE R.G. and DAVEY T.F. Leprosy in Theory and Practice 2. Aufl. Bristol: John Wright and Sons Ltd. 1964

22. CONVIT J. Studies of leprosy in the German ethnic group of Colonia Tovar, Venezuela V. Int. J. Lepr. 24, 269-74 (1956)

23. DAVEY T.F. Leprosy control in the Owerri Province, Southern Nigeria
Lep. Rev. 13, 31-46 (1942)

24. DAVEY T.F. Decline of leprosy in a group of Nigerian villages between 1941 and 1956
Int. J. Lepr. 25, 329-44 (1957)

25. DAVEY T.F. and DREWETT S.E. and STONE C. Tuberculin and lepromin sensitivity in E. Nigeria
Lep. Rev. 29, 81-101 (1958)

26. DAVEY T.F. and DREWETT S.E. Lepromin-like activity of normal skin tissue
Lep. Rev. 29, 197-203 (1958)

27. DHARMENDRA Leprosy in Japan
Leprosy in India 34, 249-66 (1962)

28. DHARMENDRA and RAMANUJAM K. Chemoprophylaxis of healthy child contacts with sulfones
Leprosy in India 34, 103-10 (1962)

29. DHARMENDRA; MOHAMED ALI P. and RAMANUJAM K. Prophylactic value of DDS against leprosy - an interim report
Leprosy in India 37, 447-67 (1965)

30. DHARMENDRA; NOORDEEN S.K. and RAMANUJAM K. Prophylactic value of DDS against leprosy - a further report
Leprosy in India 39 (1967)

31. Documenta GEIGY Leprosy 9th Int. Lepr. Congr. London, 1968

32. EHRING F. Die Lepra in Südindien
Hautarzt 14, 515-17 (1963)

33. EKAMBARAM V. and GANHADARA SHARMA C.S. Leprosy relief and con trol work in Tirukoilur Taluk, S. India
Lep. Rev. 29, 158-65 (1958)

34. FERNANDEZ J.M.M. Estudio comparativo de la reaccion de Mitsuda con las reacciones tuberculinicas
Rev. Arg. de Dermat. 23, 425-53 (1939)

35. FERNANDEZ J.M.M. The early reaction induced by lepromin
Int. J. Lepr. 8, 1-14 (1940)

36. FERNANDEZ J.M.M. Sensitization to lepromin in presumably non-leprous individuals
Int. J. Lepr. 11, 15-22 (1943)

37. FERNANDEZ J.M.M. Influence of the tuberculosis factor on the clinical and immunological evolution of child contacts with leprosy patients
Int. J. Lepr. 23, 243-58 (1955)

38. INNES J.R. Leprosy in East Africa
Int. J. Lepr. 18, 359-68 (1950)

39. KEIL E. Hereditary factors in leprosy
Lep. Rev. 10, 163-71 (1939)

40. KLINGMÜLLER V. Die Lepra
Hdb. d. Haut- und Geschlechtskrankheiten
X/2 1930

41. LANGUILLON J. et CARAYON A. Précis de Léprologie
Paris: Masson u. Cie. 1969

42. MOHAMED ALI P. The age-at-onset of leprosy
Lep. Rev. 35, 193-97 (1964)

43. MONTESTRUC E.; GARCIN D.; BERDONNEAU R. et BENOIST J. Endémicité lépreuse et vaccination par le BCG de certaines catégories d'enfants (contacts et non-contacts) à la Martinique
Int. J. Lepr. 27, 97-102 (1959)

44. MONTESTRUC E. et CARCIN D. Cas d'infection lépreuse observés pendant la période 1954-62 parmi les enfants contacts de lépreux vaccinés au BCG à la Martinique
Bull. Soc. Path. Exot. 56, 314-20 (1963)

45. NOORDEEN S.K. Chemoprophylaxis in leprosy Abstract in Trop. Dis. Bull. 66, 920 (1969)

46. PFALTZGRAFF R.E. BCG vaccination as prophylaxis against leprosy in children
W. Afr. Med. J. 8, 312-14 (1959)

47. PEDLEY J.C. The presence of M. leprae in human milk
Lep. Rev. 38, 239-42 (1967)

48. ROSEMBERG J.; SOUZA CAMPOS N. and AUN J.N. Immunobiological relation between tuberculosis and leprosy I
Abstract in: Int. J. Lep. 18, 555 (1950)

49. ROSEMBERG J.; SOUZA CAMPOS N. and AUN J.N. Immunibiological relation between tuberculosis and leprosy III
Abstract in: Int. J. Lepr. 19, 386 (1951)

50. ROSEMBERG J.; SOUZA CAMPOS N. and AUN J.N. Immunobiologic relation between tuberculosis and leprosy X
Int. J. Lepr. 28, 271-83 (1960)

51. ROSS C.M. Leprosy control in N. Nigeria
Lep. Rev. 28, 64-66 (1956)

52. RUSSELL D.A. Notes on leprosy in the territory of Papua and New Guinea
Int. J. Lepr. 27, 26-30 (1959)

53. RUSSELL D.A.; SCOTT G.C. and WIGLEY S.C. BCG vaccination in leprosy
Int. J. Lepr. 32, 235-47 (1964)

54. SCHALLER Die Lepra und ihre Bekämpfung
Z. Haut- und Geschlechtskrankheiten (1965)

55. SCOTT G.C.; WIGLEY S.C. and RUSSELL D.A. The Karimui trial of BCG
Int. J. Lepr. 34, 139-46 (1966)

56. SHARMA V.K. The epidemiologic significance of leprosy within the household
Int. J. Lepr. 36, 1-17 (1968)

57. SOUZA CAMPOS N. BCG in the prophylaxis of leprosy
Int. J. Lepr. 21, 307-12 (1953)

58. SOUZA CAMPOS N.; ROSEMBERG J. and AUN J.N. Significance of the relationship between the lepromin and tuberculin reactions in leprosy contacts
Int. J. Lepr. 25, 38-48 (1957)

59. VARMA A.K. and PRASAD B.G. Some observations on the age-at-onset of leprosy
Lep. Rev. 38, 235-38 (1967)

60. WARDEKAR R.V. DDS prophylaxis against leprosy
Leprosy in India
Abstract in: Lep. Rev. 39, 232 (1968)

61. WHO-Technical Report Series No. 189
WHO Expert Committee on Leprosy
2nd Report 1960

Lebenslauf

Am 29. 9. 1944 wurde ich, Annegreth Brandes, als zweites Kind des Studenten der Rechte Gunther Brandes und seiner Ehefrau Hedwig geb. Schwarz in Werther/Halle i.W. geboren. Von Ostern 1951 bis Ostern 1955 besuchte ich die Volksschule in Senne I, anschließend das Bavink-Gymnasium in Bielefeld Dort legte ich am 9. 3. 1964 auf dem neusprachlichen Zweig die Reifeprüfung ab. Von Mai bis Oktober 1964 arbeitete ich als Schwesternhelferin.

Mein Medizinstudium begann ich im November 1964 in Göttingen. Das Vorphysikum bestand ich dort am 29. 7. 1965, das Physikum am 3. 3. 1967. Meine klinische Ausbildung erhielt ich in Tübingen, wo ich am 31. 7. 1970 das Staatsexamen ablegte.

Nach dem 3. klinischen Semester hatte ich Gelegenheit, 3 Monate in Indien zu famulieren. 6 Wochen davon konnte ich im "Victoria Leprosy Hospital" in Dichpalli/Andhra Pradesh arbeiten.

Meine MA-Zeit begann ich am 1. 10. 1970 in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Senne I. Seit dem 1. 2. 1971 arbeite ich in der Medizinischen Klinik der Krankenanstalten Sarepta in Bethel.